

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

127

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Sidney SCHWARTZ

Né le 30 Août 1908, à NEW-YORK CITY (U. S. A.)

Sur un cas
d'érysipèle grave d'un nouveau-né
avec gangrène du scrotum,
soigné et guéri
par le
chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine

Président : M. LEREBoullet, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Sidney SCHWARTZ

Né le 30 Août 1908, à NEW-YORK CITY (U. S. A.)

**Sur un cas
d'érysipèle grave d'un nouveau-né
avec gangrène du scrotum,
soigné et guéri
par le
chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine**

Président : M. LEREBoullet, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
	LAIGNEI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

AMELINE	Pathologie chirurgicale.	MM.
BARIETY	Pathologie médicale.	DE GAUDART
BENARD Henri	Pathologie médicale.	D'ALLAINES
BESANÇON (J.)	Hydrologie.	Pathologie chirurgicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	DE GENNES ...
BULLIARD	Histologie.	GAYET
CATHALA	Pathologie médicale.	GIROUD
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	HAGUENEAU ..
COSTE	Pathologie médicale.	HALPHEN
DOGNON.....	Physique.	HAZARD
FEY	Urologie.	HUGUENIN
FUNCK		JOANNON
BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	LABBE Henri ..
GALLIARD	Parasitologie.	LACOMME
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOUL ..
		LAROCHE Guy..
		LELONG
		Pathologie médicale.



MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lle} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT- DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.

MM.	
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU- LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
VALLÉY-RADOT (Pasteur).	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER ...	
HEITZ-BOYER .	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	} Clinique obstétricale.
VELTER	
ECALLE	
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL ..	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Stomatologie.
RUPPE	Microbiologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TO MY MOTHER

Who was at all times an inspiration
to me, and whose self-sacrifice permitted me to go forward, in the search
of an ideal.

TO MY FATHER

Whose friendship I will always
cherish.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

*Professeur d'Hygiène et de Clinique de la première enfance
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur*

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, et dont l'enseignement sera toujours pour moi un exemple de profond attachement au devoir et au travail.

Qu'il veuille accepter ce témoignage de ma très profonde reconnaissance et gratitude.

Nos remerciements sont dus à M. le
Docteur Gavoir, chef de Clinique à
la Faculté pour avoir corrigé le ma-
nuscrit.

INTRODUCTION

Sans insister sur l'étiologie et les symptômes, mis au point dans les travaux antérieurs et notamment dans la thèse de Mme CACHERA (M.-E.), nous rappelons que la guérison est très rare avant l'âge de trois mois.

L'érysipèle du nouveau-né et du nourrisson est une maladie relativement rare qui soulève des questions intéressantes, notamment celles de l'immunité et de la réceptivité de l'enfant dans les premiers mois, vis-à-vis de certaines maladies.

M. le Professeur LEREBoullet dans sa leçon clinique nous dit que la rougeole et la varicelle ne peuvent survenir que chez le nouveau-né dont la mère n'a pas été atteinte antérieurement. Cependant les maladies dues au colibacille, pneumocoque, et surtout streptocoque, ne sont pas des maladies immunisantes, donc le nouveau-né ne peut emprunter l'immunité à sa mère.

On sait depuis FEHLEISEN que le streptocoque est l'agent pathogène de l'érysipèle. Or le streptocoque

est un hôte habituel des surfaces sutanées et muqueuses et d'autre part les défenses de l'organisme sont faibles dans cette période d'adaptation à la vie extra-utérine que représentent les trois premiers mois. Il semble donc à priori que l'érysipèle doive alors être fréquent. Il n'en est heureusement rien car cette maladie demande des conditions spéciales pour apparaître et dans le Service de clinique des Enfants Assistés on n'en voit guère plus de deux ou trois cas par an.

L'érysipèle du nouveau-né est connu depuis l'antiquité, puisque HIPPOCRATE en a donné la description. Au XIX^e siècle, il fut étudié par BARON, par TROUSSEAU qui voulut établir une relation de cause à effet entre l'infection puerpérale de la mère et l'érysipèle de l'enfant.

Plus récemment HUTINEL et DARRÉ, le Professeur NOBÉCOURT et son élève Mme CACHERA mirent au point cette question. Il est difficile de séparer l'érysipèle du nouveau-né de l'érysipèle du nourrisson. Pendant les trois premiers mois de la vie cette maladie a le même aspect clinique. Plus elle survient tôt cependant, plus son pronostic est grave.

Plusieurs statistiques permettent d'apprécier la fréquence de l'érysipèle pendant cette période. Celle du Professeur NOBÉCOURT porte sur une étendue de onze années. Sur 4.730 nourrissons à l'Hôpital des Enfants Malades, il y eut 9 cas où cette maladie a atteint des enfants de moins de trois mois. Celle de la Maternité de Boucicaut portent sur 6 années. Sur 13.000 enfants,

on n'observe que 3 cas d'érysipèle chez les nourrissons. Sans pouvoir apporter de statistique précise, M. le Professeur LEREBoullet, dans une leçon clinique récente, estime que sa fréquence à l'Hôpital des Enfants Assistés est un peu plus grande. Cela s'explique très bien, si l'on considère que l'érysipèle frappe plus volontiers les débiles et les prématurés, assez nombreux parmi les enfants assistés.

Avant l'âge de trois mois, la guérison est très rare. Pour M. MARFAN, la mortalité serait de 100 % avant un mois, de 95 % entre un et trois mois.

MM. HUTINEL et DARRÉ ont vu 4 cas sur 14 guéris chez le nouveau-né. M. le Professeur NOBÉCOURT un cas sur 11.

Si l'on établit une statistique globale on obtient une mortalité de 80,5 % dans les trois premiers mois. Un pronostic aussi sombre n'est peut-être pas toujours l'exacte vérité. Il semble y avoir de temps en temps des séries de cas à évolution plus heureuse que de coutume. Il n'en reste pas moins vrai que la haute gravité de l'érysipèle du nouveau-né et du nourrisson s'oppose à son habituelle bénignité chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte.

Divers traitements ont été essayés pour cette maladie si grave, surtout lorsqu'elle affecte le nourrisson ou le nouveau-né.

Pour le traitement local, les pommades au collargol à 10 %, à l'ichtyol à 10 % et l'onguent napolitain ont été employés. Le nitrate d'argent à 4 %, l'acide picrique à 5 % et le bleu de méthylène à 5% ont été

essayés. Enfin ces procédés furent remplacés par la vaseline boriquée, l'essence de térébenthine, la pommade mercurielle, l'iodoforme, le baume du Pérou, ou les pulvérisations d'une solution éthérée de sublimé à 1 %.

La méthode de Juhel-Renoy consiste en des badiageonnages de la plaque, renouvelés 4 fois par jour avec un mélange à parties égales de gutta percha, chloroforme et ichtyol.

FAVRE et MATHIEU conseillent les pansements à l'alcool à 60°. A l'hôpital Claude-Bernard, on emploie matin et soir une couche unique d'alcool iodé à 1 % sur toute la surface de la plaque, le bourrelet et une large zone environnante de peau saine.

Selon M. le Professeur LEREBoullet, dans une leçon clinique, ce traitement (alcool iodé à 1 %) est très bon dans l'érysipèle et le pemphigus, mais plus tard on peut ajouter une poudre antiseptique.

Les phlyctènes et les bulles seront touchés avec la solution suivante : violet de gentiane 0 gr. 25, avec vert de méthyle 0 gr. 25 et alcool à 90° Q. S. 100 c. c.

Le sérum anti-streptococcique de Vincent qui a une action si favorable dans de nombreuses déterminations streptococciques, ne modifie en rien l'évolution de l'érysipèle. La sérothérapie spécifique n'a pas paru particulièrement active.

La vaccinothérapie générale n'est guère plus efficace. Les injections de bouillon de Delbet ont donné des résultats intéressants en 1920 entre les mains de MM. BODIN et THIERRY chez des enfants de moins d'un

mois. Mais il semble s'être agi d'une série heureuse, car depuis ce traitement paraît moins heureux.

Tels ont été les divers traitements que nous venons de passer rapidement en revue, employés contre l'érysipèle si grave chez le nourrisson et le nouveau-né.

Le *chlorhydrate de sulfamino-chrysoïne*, dont la synthèse a été réalisée par MIETZCH et KLARER en 1932, exerce une action remarquable sur les streptococcies expérimentales. En Allemagne ce produit s'appelle Protonsil, et en France Rubiazol. C'est une poudre rouge foncé, peu soluble dans l'eau (2,5 pour 1.000), mais plus soluble dans l'alcool et l'acétone. L'activité par voie buccale est égale, sinon supérieure, à la voie parentérale.

Depuis l'apparition en thérapeutique du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine le pronostic semble transformé. L'observation récemment publié par MM. P. LEREBoullet, H. GAVOIS et J. BERNARD en témoigne et nous devons commencer par la reproduire en détail (1).

OBSERVATION I

Raymond L..., âgé de 3 semaines, est amené par sa mère à la consultation de la clinique Parrot le 12 mars 1936 parce qu'il présente une affection cutanée et une température élevée.

Il est né à terme le 19 février 1936. Il pesait à la naissance 3.550 grammes. Il est nourri au sein.

La maladie commence le 7 mars 1936. Ce jour-là on constate sur la cuisse droite au niveau de l'aîne une tuméfaction rouge et indurée qui s'étend rapidement en même temps que la température s'élève progressivement à 39°, trois jours après le début de la maladie. Du 7 au 12 mars, les symptômes pathologiques s'aggravent, la rougeur s'étend et le 12 mars le nouveau-né est admis à l'Hospice des Enfants Assistés, dans un état extrêmement alarmant. Un érysipèle remarquablement étendu couvre presque tout son corps n'épargnant que la face et les membres supérieurs. Le nouveau-né, dont l'état général paraît grave, ne cesse pas de crier.

L'enfant est de suite admis avec sa mère dans le service. A son entrée, l'examen montre une infiltration œdémateuse des téguments, occupant les deux membres inférieurs, le siège, le dos, l'abdomen et le thorax. La face et les membres supérieurs sont seuls respectés. Sur ce fond d'un rouge pâle, sont disséminés sans ordre des placards plus foncés, indurés, irrégu-

liers, mal limités. La palpation permet de percevoir un léger bourrelet érysipélateux à la limite des placards. Leur maximum d'étendue et de confluence est à l'hypogastre et aux aines; là surtout on est frappé par l'induration des lésions.

Le scrotum et la partie inférieure du fourreau de la verge sont déjà le siège de lésions gangréneuses. Elles sont jaunâtres, sphacéliques, avec des plaques brunâtres et d'autres noires. Cette région est suintante et surtout sa consistance mollassse et sa couleur contrastent avec l'induration et la rougeur des autres parties du corps. Il n'y a pas de réaction ganglionnaire.

L'aspect du nouveau-né est alarmant. La température est à 38°6. Les traits sont tirés. Il crie et geint sans cesse. Les selles sont fréquentes et l'anorexie est marquée. La rate est grosse. Il n'y a pas de sucre et pas d'albumine dans l'urine.

La situation est considérée comme désespérée. L'étendue de l'érysipèle des membres et du tronc avec gangrène du scrotum et du fourreau de la verge, les phénomènes nécrotiques, l'atteinte grave de l'état général font porter un pronostic fatal.

Et c'est sans grand espoir que l'on admet d'urgence le nouveau-né au pavillon Pasteur avec sa mère et que l'on entreprend un traitement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

Le jour de son arrivée, le nouveau-né que l'on maintient (M. le Professeur LEREBoullet insiste sur ce

point) à l'allaitement maternel, absorbe par voie buccale 3 comprimés de sulfamido-chrysoïdine (0 gr. 25), 1 goutte de digitaline, des badigeonnages cutanés à l'alcool iodé, et des pansements de sérum anti-gangréneux sur les bourses. La médication semble bien supportée et la fièvre tombe le lendemain à 37°. L'enfant devient jaune ocre.

Le 14 mars (2 jours après le traitement), l'extension des lésions cesse. Les lésions s'effacent alors progressivement, la température reste dès lors à la normale, l'appétit revient, les selles gardent un certain temps leur aspect grumeleux.

Au niveau des organes génitaux les lésions se limitent, un sillon d'élimination se produit mais l'on est effrayé de l'importance des dégâts qui se préparent. Tout le scrotum, à l'exception de la partie supérieure qui forme toit au-dessus des testicules, est sphacelé et tombe. Le sphacele semble avoir atteint également le tissu cellulaire sous-cutané et les testicules apparaissent littéralement à nu, recouverts semble-t-il, de leur seule albuginée. On craint fort alors une infection secondaire. Elle ne se produit pas. La plaie scrotale garde un excellent aspect, et on a l'heureuse surprise de voir peu à peu le scrotum se réparer complètement, et cet enfant dont les testicules sont restés sans enveloppes pendant plus d'un mois ne garde actuellement aucune séquelle de ce côté.

La dose de sulfamido-chrysoïdine est descendue à 0 gr. 75, le 17 mars, mais le 25 la température remonte

à 39°5 et le fourreau de la verge s'œdématie à nouveau. La dose est alors reportée à un gramme et le 28 tout est rentré dans l'ordre, sans formation de nouvelles escarres. Les jours suivants, l'état général reste bon; l'enfant n'est pas pesé par crainte de contagion. La réparation des tissus se fait progressivement, le bord libre scrotal se régularise, le sillon qui le sépare des testicules se comble progressivement.

Pendant la disparition de la dermite érysipélateuse, de nombreux *abcès sous-cutanés* apparaissent, allongés et saillants, évoluant lentement sans poussée fébrile. Leur pus jaunâtre, bien lié, contient des chaînettes de streptocoque. Ces abcès, conséquence des poussées érysipélateuse évoluent lentement et ne semblent pas influencés directement par l'action du médicament. Toutefois, lorsqu'à deux ou trois reprises, on diminue la dose de Rubiazol, les poussées érysipélateuses qui reparaissent, sont l'occasion de nouveaux abcès. Sur les *abcès sous-cutanés* le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ne s'est montré doué d'aucune action curative même à doses élevées. Il semble au contraire, que les abcès se développent surtout pendant les périodes de traitement insuffisant et qu'ainsi, s'il est impuissant à guérir ces suppurations sous-cutanées collectées, le dérivé azoïque est dans une certaine mesure capable d'en prévenir l'apparition. Ils se font plus rares dans la deuxième quinzaine d'avril et les derniers se résorbent spontanément pendant que l'enveloppe des bourses se referme

progressivement. La dose médicamenteuse est abaissée à un comprimé (0.25 gr.) par jour depuis le 30 avril. L'état général de l'enfant est excellent, il a pris 800 grammes depuis son entrée dans le service. Cependant, actuellement *la rate demeure grosse* et un érythème persiste à la racine des cuisses.

La médication, baissée progressivement, n'est complètement supprimée que le 25 juin. M. le Professeur LERBOULLET a revu l'enfant à trois reprises. Les enveloppes des bourses se sont reconstituées progressivement vers la fin de juin et les deux testicules sont nettement perçus. Le 8 août, l'enfant a repris sa coloration normale. Au début d'octobre il était en excellent état général et les bourses notamment étaient celles d'un enfant normal avec testicules facilement perceptibles, de consistance et de volume physiologiques à cet âge. Seule existait encore une splénomégalie appréciable, la rate un peu plus ferme que la normale, débordant nettement le rebord costal et étant facilement accessible à la palpation.

Au début de novembre, l'enfant, âgé de 8 mois 1/2 pesait 7 kilos 500, avait 4 dents, paraissait en pleine santé. La rate semblait avoir notablement diminué et n'était plus perceptible à la palpation. La *guérison sans séquelles* pouvait être affirmée.

Discussion

On a donc assisté dans ce cas à la guérison d'un érysipèle généralisé avec placards disséminés et erra-

tiques, avec gangrène des organes génitaux externes chez un nouveau-né de trois semaines. On peut affirmer que sans la sulfamido-chrysoïdine cet enfant serait mort rapidement. Ce qu'il y a de particulier dans ce cas, c'est l'impossibilité de supprimer le traitement sans que de nouvelles poussées érysipélateuses ne surviennent. Selon l'opinion de M. le Professeur LEREBoullet, l'action de la sulfamido-chrysoïdine est incontestable sur les rechutes de l'érysipèle. Ces rechutes se sont produites toutes les fois que l'on abaissait de façon excessive la dose du médicament; elles étaient immédiatement arrêtées par le retour aux doses élevées initiales (0,75 à 1 gr.).

Ce traitement paraît électif pour l'érysipèle mais reste sans effet sur les processus d'ordre streptococcique qui l'accompagnent. Il n'y a pas d'action microbicide totale.

Selon M. le Professeur LEREBoullet et MM. GAVOIS et J. BERNARD, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ne s'est montré doué d'aucune action curative même à dose élevée sur les *abcès sous-cutanés*. Il semble au contraire que les abcès se développent surtout pendant les périodes de traitement insuffisant.

Il faut remarquer le rôle qu'a joué vraisemblablement dans la résistance du nouveau-né, la *persistance de l'allaitement au sein*, qui a été permis par l'hospitalisation simultanée de la mère et de l'enfant.

La dose donnée du médicament a été considérable. Le nouveau-né a reçu les doses de 0,75 à 1 gr. 50 de

la sulfamido-chrysoïdine, une dose supérieure à la moitié de la dose normale donnée chez un adulte. On voit donc les *hautes doses relatives* auxquelles on a dû arriver chez ce nouveau-né de 3 semaines et la nécessité de prolonger pendant 2 mois la médication pour enrayer définitivement les poussées d'érysipèle. Sous l'influence de cette thérapeutique intensive on assiste à une série de modifications remarquables du tableau clinique.

a) En premier lieu, l'état général s'est amélioré avec une rapidité surprenante.

Dès le lendemain de l'admission, la fièvre tombe à la normale ; l'enfant tette normalement. Dès le surlendemain, la rougeur diffuse du dos et du tronc a disparu.

b) L'influence de la médication employée est manifeste sur *l'évolution favorable de la gangrène du scrotum*, et la cicatrisation complète de la région.

Il faut remarquer le degré et la ténacité de la *splénomégalie* amenée par la streptococcie grave de ce nouveau-né; elle a survécu plusieurs mois à la guérison apparente, mais a fini par disparaître. Selon M. le Professeur LEREBoullet, c'est un exemple de splénomégalie subaiguë analogue à celles observées lors de suppurations cutanées multiples, ou lors de la vaccination jennérienne (splénomégalie dans laquelle la syphilis congénitale ne joue aucun rôle).

Le pronostic sombre a été complètement transformé à la suite du traitement par la sulfamido-chrysoï-

dine. L'érysipèle grave de ce nouveau-né avec gangrène du scrotum, était soigné et guéri par ce médicament.

De telles conclusions s'appliquent également aux cas observés par MM. MEYER-HEINE et P. HUGUENIN dans le service de M. le Professeur LEMIERRE : grâce aux colorants azoïques 8 nourrissons atteints d'érysipèle ont été guéris à l'hôpital Claude-Bernard. On doit retenir tout particulièrement le cas d'un nouveau-né de 15 jours traité au 5^e jour d'un érysipèle du membre inférieur gauche. L'élément érysipélateux fut tout de suite sensible au médicament. Mais un abcès volumineux de la cuisse apparut, qui nécessita plusieurs larges incisions, et cela malgré un traitement de 2 gr. puis un gramme par jour de Rubiazol.

Voici des cas, publiés par MM. HUGUENIN et MEYER, d'érysipèle chez l'enfant et le nouveau-né, traités par la sulfamido-chrysoïdine à l'hôpital Claude-Bernard.

OBSERVATION II

Christiane C..., âgée de 15 jours est hospitalisée le 11 septembre. L'érysipèle a envahi la totalité du membre inférieur gauche.

Température : 40 °.

L'enfant prend deux comprimés de Rubiazol.

Le 13 septembre, température à 39°,2. L'examen montre une fluctuation étendue sur la face externe de la cuisse, témoignant d'un abcès qui est incisé. L'enfant prend 2 gr. de Rubiazol.

Les jours suivants, alors que l'élément érysipélateux guérit, que la température baisse progressivement, l'abcès s'étend, gagne le mollet, nécessitant plusieurs larges incisions et cela malgré un traitement local par des irrigations antiseptiques, un traitement de 2 gr., puis 1 gr. par jour de Rubiazol.

Le 18 septembre, la température est normale. Elle s'y maintient les jours suivants.

Elle sort guérie et ayant repris du poids le 12 octobre.

Ici, si le Rubiazol n'a pas empêché l'apparition d'un abcès, il semble avoir permis de guérir une forme particulièrement grave d'érysipèle chez le nouveau-né.

OBSERVATION III

Simon K..., 11 mois ; amené le 27 mai 1935 pour érysipèle de la face. La plaque occupe le front, la racine du nez et les deux joues jusqu'aux oreilles.

Température : 39°,9.

On donne pendant 5 jours un comprimé à 0 gr. 25 de Rubiazol. Le 30 mai, température matinale : 37°, qui ne variera pas jusqu'à sa sortie.

Le 2 juin, la peau a repris son aspect normal et l'enfant est sortie.

OBSERVATION 1V

Jacqueline C..., 16 mois, amenée le 3 août 1935 pour érysipèle de la face antéro-externe de la jambe droite.

Température : 40°,6.

Le soir de son arrivée, l'enfant absorbe 1/2 comprimé à 0gr. 25 de Rubiazol ; le lendemain, 1 1/2 comprimés et les 3 jours suivants 2 comprimés.

La température tombe en 36 heures à $37^{\circ},5$, puis, 24 heures après à $37^{\circ},2$. La plaque érysipélateuse régresse et, le 8 août, elle a disparu.

OBSERVATION V

Jacques P..., 10 mois, amené le 20 juillet 1935 au troisième jour d'un érysipèle de la cuisse droite.

Température : $40^{\circ},5$; enfant athrepsique.

Une large plaque érysipélateuse occupe la cuisse droite. La verge est tuméfiée et rouge. On donne un comprimé, puis 2 à 0 gr. 25. Malgré une amélioration locale, la température reste élevée.

Le 23 juillet, la défervescence s'amorce.

Température : matin, $39^{\circ},6$; soir $38^{\circ},3$.

Maintenant, l'enfant urine bien, mais vomit toujours. La plaque rétrocede. A partir du 24 juillet, la température tombe, arrive à $36^{\circ},9$ le 26 juillet.

OBSERVATION VI

Michelle C..., 7 mois $1/2$; hospitalisée le 13 juin 1935, au troisième jour d'un érysipèle qui occupe tout le membre inférieur gauche, depuis le pied, qui est très œdématié, jusqu'à la racine de la cuisse.

Température : $39^{\circ},2$.

On fait absorber du Rubiazol à l'enfant pendant 7 jours. La température, en 24 heures, tombe à $36^{\circ},9$, et se maintient à la normale les jours suivants.

Le 19 juin, le membre inférieur gauche a repris son aspect normal.

OBSERVATION VII

Albert C..., 6 mois, est admis le 20 juin 1935 au troisième jour d'un érysipèle du tronc. Celui-ci en effet, occupe la poitrine, le dos, l'abdomen, les régions fessières et les membres supérieurs, surtout le gauche. La face est indemne.

Température : 39°3.

On lui donne deux comprimés de Rubiazol le 20 et le 21 juin.

Le 21 juin, au matin (quatrième jour de l'érysipèle), température: 37°, qui ne variera pas jusqu'à sa sortie.

Le 22 juin, l'enfant a de la diarrhée avec filets de sang dans les selles. On supprime le colorant azoïque. L'érysipèle commence à desquamer.

Le 23 juin, la diarrhée a presque entièrement cessé; l'érysipèle a disparu aux membres supérieurs, mais avec desquamation de tout le corps, surtout de la région fessière.

Le 26 juin, l'érysipèle a totalement disparu.

Le 29 juin, l'enfant est rendu guéri à ses parents.

OBSERVATION VIII

Michel L..., 3 mois, est hospitalisé le 22 mai 1935 pour un érysipèle de la face au deuxième jour, consécutif à une incision d'adénite cervicale gauche.

La température est à 38° le matin de son entrée ; à 40° le soir. Mauvais état général.

Ce n'est qu'à partir du lendemain, et durant 6 jours consécutifs, que l'enfant reçoit un comprimé de Rubiazol. La température tombe alors en 24 heures.

Le 24 mai, elle est à 36°9.

Les jours suivants, à la suite d'un foyer à la base droite, la température atteint progressivement 38°4, puis redescend à la normale le 29 mai. La plaque érysipélateuse avait disparu le 27 mai.

L'enfant est sorti guéri, le 8 juin 1935.

OBSERVATION IX

Jean C..., 2 mois et demi, est admis à l'hôpital Claude-Bernard le 23 mai 1935 au deuxième jour d'un érysipèle de la face, consécutif semble-t-il, à une otite de l'oreille droite. Température : 42°.

La plaque occupe la joue et la région mastoïdienne droite et toute la région cervicale.

Le nourrisson reçoit pendant 5 jours consécutifs un comprimé de colorant azoïque, en deux fois. La température tombe en deux temps : elle atteint 36°8, le soir du 25 mai (quatrième jour de l'érysipèle), et reste alentour de 37° les jours suivants.

Le 26 mai, la plaque est à peine apparente et, le 31 mai (dixième jour de l'affection), la peau est redevenue normale. L'enfant sort de l'hôpital le 3 juin 1935, guéri.

OBSERVATION X

Yvette G..., 2 ans 1/2 est admise le 28 juillet 1935 pour un érysipèle qui occupe la face antérieure de la jambe droite.

Température : 38°7.

Elle absorbe pendant les cinq premiers jours, 2 comprimés de Rubiazol, puis les deux jours suivants, un comprimé.

Le 1^{er} août, la plaque disparaît et l'enfant sort guérie le 6 août 1935.

CRITIQUE DES FAITS

Nous savons la gravité de l'érysipèle chez le nourrisson. L'intensité de la fièvre, l'état général grave, les difficultés de l'alimentation, la fragilité d'un être à un âge aussi tendre que le nourrisson; tout cela nous montre le grand obstacle qu'il est nécessaire de combattre dans l'érysipèle chez le nourrisson.

Néanmoins, dans la plupart des faits la température tombe brusquement en 24 heures, après l'absorption par voie buccale de la sulfamido-chrysoïdine.

Après 48 heures, les plaques érysipélateuses diminuent en intensité, et, vers le troisième, quatrième jour les signes inflammatoires commencent à disparaître. Tout cela est accompagné par une augmentation de la diurèse et amélioration des signes généraux.

L'action de ce produit sur les placards érysipélateux et sur la température est manifestement nette. La guérison et le pronostic si sombre chez le nouveau-né sont en somme complètement transformés par la médication.

Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine exerce d'ailleurs une action remarquable sur les streptococcies expérimentales.

SCHERBER, le premier, a tenté son emploi dans l'érysipèle. Mais il se servit de la voie intra-veineuse et n'obtient pas de résultats concluants.

GMELIN a traité 10 cas d'érysipèle des nourrissons par ce produit. Il a obtenu des résultats nettement encourageants; chute de la fièvre au bout de 24-48 heures, suivie d'une amélioration plus tardive.

Le Professeur LEMIERRE apporta surtout la preuve de son efficacité en l'employant sur une large échelle chez les érysipélateux de Claude-Bernard.

Les colorants azoïques étant peu solubles, il est compréhensible que des doses beaucoup plus considérables pourront être données par voie buccale qu'en solutions injectables.

Les nourrissons avalent facilement le Rubiazol, dilué dans un peu d'eau ou dans un peu de lait.

Son action sur l'érysipèle est d'une rapidité impressionnante. Dès le lendemain ou le surlendemain de son emploi, la chute thermique se produit, l'extension de la plaque s'arrête. En quelques jours la dermite a disparu. Cependant les colorants azoïques doivent être donnés pendant longtemps, si l'on veut éviter les rechutes.

Etude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine

Des souris ayant reçu par voie intra-péritonéale 10 doses mortelles de streptocoques hémolytiques très virulents survivent de 10 à 17 jours quand elles ont

reçu dans les 8 heures qui suivent l'injection infectante, une injection sous-cutanée de 5 mmg. de sulfamido-chrysoïdine. Les témoins succombent sans exception en 24 à 28 heures à une septicémie subaiguë. La survie s'obtient également si l'on administre per os ce produit. Si les injections ou les prises per os sont répétées, la survie devient définitive (LEADITI et VAISMAN, P. GLEY).

Mais si le colorant azoïque est actif à l'égard du streptocoque, il ne l'est qu'in vivo. In vitro en effet il n'empêche pas le développement des cultures de ce germe.

Les résultats obtenus dans les diverses streptococcies et surtout dans l'érysipèle de l'adulte

Le Professeur LEMIERRE à l'hôpital Claude-Bernard a employé ce médicament depuis le mois de mai 1935. Environ 150 malades ont été traités par cette méthode. Dans la majorité des cas traités, il s'agissait d'érysipèles hautement fébriles entrés à l'hôpital au deuxième-troisième jour de la maladie. Il a obtenu des résultats nettement encourageants : chute de la fièvre complète en 24-48 heures, augmentation de la diurèse et amélioration des signes généraux. Localement, mais souvent de façon plus tardive, la plaque s'arrête dans son extension. Le troisième-quatrième jour les signes inflammatoires commencent à rétrocéder.

Henry BLOCH-MICHEL, Michel CONTE et Pierre DUREL

ont étudié l'action d'une substance voisine de celle étudiée par DOMAGK. C'est un corps blanc et appelé par les auteurs : R. P. A l'hôpital Claude-Bernard on a étudié 180 observations de malades traités avec le benzyl-para-amino-benzène-sulfamide (46 R.P.). La tolérance du 46 R. P. se montre bonne pour les 180 malades étudiés, selon les auteurs. Le traitement de l'érysipèle par les dérivés sulfamides ou le 46 R. P. modifie certainement l'évolution de cette maladie. L'action du médicament est particulièrement nette sur la courbe thermique ou la plaque érysipélateuse. Les cas d'érysipèle du nourrisson et de l'enfant que l'on a traités ont évolué comme les érysipèles de l'adulte. Sur les 180 malades traités, les auteurs n'ont observé à l'hôpital qu'une seule récurrence.

L'étude de la sulfamido-chrysoïdine était reprise par les autres.

Pierre POULAIN a fait l'étude de l'action anti-streptococcique de ce produit et de quelques-uns de ses dérivés. Selon lui, l'existence de la fonction sulfamide paraît indispensable au pouvoir anti-streptococcique.

EINHAUSER, en Allemagne, a traité 5 cas d'érysipèle par ce médicament. Il a remarqué une chute de fièvre malgré des complications de mastoïdite.

Le Professeur HORLEIN, en Allemagne, a vanté les résultats obtenus par ce produit dans les infections causées par le streptocoque hémolytique. Sur 1.500 cas, il a obtenu des résultats remarquables.

MM. SLATINEAU, L. BALTEANU, M. FRANÇHE et E. POP, de Roumanie, ont administré la sulfamido-chrysoï-

dine dans 4 cas d'érysipèle. Ils ont obtenu de très bons résultats : la diminution immédiate de la fièvre et la régression du placard érysipélateux.

Cependant, il faut remarquer que chez l'adulte, ces formes guérissent presque spontanément sans traitement spécial.

Elimination de la sulfamido-chrysoïdine

Après ingestion le corps passe dans l'urine au bout d'une demi-heure, et, selon la dose administrée, il le colore en jaune orange ou rouge brique. Il peut colorer également les téguments, mais de façon plus discrète après un usage assez prolongé. Cependant, on n'observe pas de phénomène de photosensibilisation. En cela, le produit se distingue nettement de certains autres colorants utilisés en chimio-thérapie, les dérivés de l'acridine par exemple.

Le passage de la sulfamido-chrysoïdine a été signalé dans le lait d'une accouchée traitée pour érysipèle.

D'autre part, lorsqu'on met en présence de liqueur de Fehling les urines d'un malade recevant ce produit, on peut avoir une réaction qui fait croire à la présence de sucre. Ceci tient à ce que la molécule du colorant subit en partie, dans l'organisme, une réduction par fixation de 2 atomes d'hydrogène, donnant naissance à un hydrozoïque, corps réducteur. Il est facile de démontrer par la réaction de formation des osazones qu'il ne s'agit pas de glucose.

Des recherches ont été faites dans le laboratoire du Docteur RUSSEL et aussi celui du Docteur KELLNER, montrant que ce médicament n'influence pas la glycémie.

Intolérance médicamenteuse à la sulfamido-chrysoïdine

Les auteurs allemands ont signalé deux cas de diarrhée (RECKMAGEL). M. HUGUENIN a trouvé deux cas de vomissements chez le nourrisson; et aussi, un érythème scarlatiniforme, qui a disparu malgré le maintien du traitement.

SCHREUS a constaté également de temps en temps, des vomissements « lorsque, dit-il, les malades se sont aperçus de la forte action colorante du produit ».

Des vomissements ont été remarqués aussi chez les nourrissons de GMELIN. Celui-ci les attribue au goût du produit ?

MM. SÉZARY et FRIEDMAN ont vu survenir chez un malade traité par le médicament des crises nitritoïdes avec malaise, céphalée et des picotements cutanés. Cependant les injections de novarséno-benzol ne donnent aucune crise nitritoïde. Il s'agit peut-être d'une hypersensibilité du sympathique, vis-à-vis de la médication.

M. LEMIERRE n'a observé qu'une seule fois des accidents semblables caractérisés par une éruption morbilliforme qui se reproduisit lors d'une nouvelle ingestion du médicament.

M. TZANCK a vu survenir une éruption morbilliforme 10 jours après l'ingestion de sulfamido-chrysoïdine. La cuti-réaction négative signifie amplement qu'il n'y a pas d'intolérance cutanée. Peut-être, est-ce dû à l'intolérance du tissu sympathique.

MM. SÉZARY et A. HOROWITZ ont étudié, chez un ouvrier, employé à la préparation du Rubiazol, un eczéma artificiel des mains dû à la manipulation du produit. L'ingestion de sulfamido-chrysoïdine a provoqué, après guérison, la reviviscence des lésions eczématisques. Il n'y a aucune réaction sympathique, contrairement à ce qu'ont constaté les auteurs dans un cas précédemment publié par eux.

M. LEMIERRE, M. LAPORTE, M. LAUDAT et M. DAUM rapportent un cas de poussée aiguë de néphrite survenue au cours d'un érysipèle grave chez un homme ayant eu précédemment plusieurs atteintes de néphrite hématurique.

La sulfamido-chrysoïdine, administrée au malade dès son entrée à l'hôpital, a certainement eu dans ce cas un effet particulièrement salulaire en amenant la guérison immédiate de l'érysipèle.

Le traitement a été poursuivi à la dose de 1 gr. 50 par jour pendant toute la durée de la néphrite qui a favorablement évolué. Ce fait démontre que ce médicament est dépourvu de nocivité, non seulement pour le rein normal, comme les auteurs ont pu le constater chez de nombreux érysipéloteux, mais aussi pour le rein malade. Il peut être utilisé sans crainte au cours des complications rénales de l'érysipèle.

En dehors de ces accidents dont l'importance ne paraît pas grande, la sulfamido-chrysoïdine n'a aucune influence fâcheuse, ni sur le sang, ni sur l'appareil cardio-vasculaire, ni sur le rein. Chez tous les malades, le chiffre de l'urée sanguine est normal. D'autre part, l'albumine dans les urines des érysipélateux disparaît quelques jours après l'administration du médicament.

Mode d'action

DOMAGK a bien démontré que la sulfamido-chrysoïdine n'exerce aucune action microbicide dans le tube à essais.

Les streptocoques, imprégnés au préalable par le Rubiazol par suite d'un contact prolongé à 37°, continuent à être parfaitement pathogènes pour la souris (LEVADITI et VAISMAN).

Voici donc un corps chimique qui, tout en étant dénué de qualités germicides in vitro, exerce une action curative manifeste dans l'organisme vivant. De quelle manière ?

Selon l'opinion de M. le Professeur LEREBoullet, le microbe n'est pas détruit, mais ne peut se développer et exercer une action nocive. Il faut donner des doses massives et précoces de ce produit, dans le traitement de l'érysipèle si grave chez le nourrisson et le nouveau-né.

On sait, depuis les recherches classiques de BORDET

et de ceux qui l'ont suivi dans cette voie, que les germes appartenant au groupe des streptocoques et des pneumocoques réussissent à se développer dans l'organisme, en se défendant contre les phagocytes par les capsules dont ils savent s'envelopper dans les circonstances favorables. LEVADITI pense que cette encapsulation défensive pouvait se trouver à la base du mécanisme d'action du médicament.

Il semble que le Rubiazol empêche dans l'organisme, l'encapsulation du streptocoque, le rend vulnérable et le transforme, de la sorte, en une proie facile pour le phagocyte.

CONCLUSIONS

I. — C'est dans l'érysipèle du nouveau-né, forme la plus grave et le plus souvent mortelle de la maladie, que l'on peut le mieux se rendre compte de l'efficacité d'un traitement.

II. — Le cas publié par nous était particulièrement grave chez un nouveau-né présentant un érysipèle généralisé avec placards disséminés et erratiques et gangrène des organes génitaux externes.

a) l'érysipèle des organes génitaux avec gangrène chez le nouveau-né, et dont l'évolution vers la mort est à peu près certaine, est complètement guéri dans le service de M. le Professeur LEREBoullet.

b) l'observation que nous rapportons apporte la preuve indéniable de l'action de la sulfamido-chrysoïdine, qui agit rapidement sur la température et sur les plaques érysipélateuses et transforme complètement le pronostic si sombre de l'affection.

III. — La dose employée a été particulièrement forte (la dose administrée était supérieure à la moitié de la dose normale donnée chez un adulte).

IV. — Néanmoins, si elle a arrêté l'évolution de la maladie, le sujet est resté sous l'influence de la streptococcie.

a) rechute de l'érysipèle dès la baisse de la dose avec apparition d'*abcès sous-cutanés* et persistance de la *splénomégalie*.

b) le traitement de l'érysipèle a dû être prolongé environ 4 mois.

V. — L'évolution s'est terminée par la guérison complète avec *restitutio ad integrum*.

VI. — Il faut noter la tolérance du nouveau-né à des doses très élevées de ce médicament.

VII. — Les observations des autres auteurs sur des enfants plus âgés et des adultes prouvent également l'action nette de ce produit.

a) l'expérimentation de la sulfamido-chrysoïdine a été faite chez une centaine d'enfants et nourrissons atteints d'érysipèle. Leur guérison nous a fait croire que nous possédons un nouveau médicament dont le rôle important est indéniable dans l'érysipèle.

VIII. — La sulfamido-chrysoïdine n'a pas d'action néfaste, ni sur le rein, ni sur l'appareil cardio-vasculaire, ni sur le sang. Nous insisterons sur ce fait que ce corps n'est pas nocif et est très bien supporté par les nourrissons atteints d'érysipèle.

IX. — En fin de compte, il nous semble pouvoir croire que la sulfamido-chrysoïdine est le médicament spécifique de l'érysipèle chez le nouveau-né.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
LEREBoullet.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- CACHERA (M.-E.). — L'Erysipèle chez les nourrissons dans les trois premiers mois de la vie. *Thèse de Paris* 1935.
- DOMAGK. — Contributions à la chimiothérapie des infections bactériennes. *Deutsch. Med. Wochens*, N° 7, 1935, p. 250.
- GMELIN. — Chimiothérapie de l'Erysipèle à l'âge infantile. *Münch. Med. Wechr.*, 1935, N° 6 p. 221.
- HÖRLEIN. — *Lancet*, 1935, n° 5.850, p. 840.
- HUGUENIN. — Traitement de l'Erysipèle par le Chlorhydrate de Sulfamido-Chrysoïdine. *Thèse de Paris* 1935.
- KELLNER. — Etude sur l'élimination de la Sulfamido-Chrysoïdine. *Thèse de Paris* 1936.
- LEMIERRE. — *Bull général de Thérapeutique*, 1934, n° 4, p. 162.
- LEMIERRE, LAPORTE, LAUDAT et DAUM. — Innocuité de Rubiazol pour le rein malade. *Presse Méd.*, le 20 mars 1936.
- LEREBOULLET. — Leçon clinique sur l'érysipèle du nourrisson, à l'hospice des enfants assistés, mai 1936 (inérite).
- LEREBOULLET, GAVOIS et J. BERNARD. — *Société de Pédiatrie*, le 17 novembre 1936.

LEVADITI (C.) et A. VAISMAN. — Action curative et préventive du Chlorhydrate de 4' Sulfamido 2,4 Diamino-azobenzène dans l'infection streptococcique expérimentale. *Bull. de l'Académie des Sciences*, n° 20, 13 mai 1935.

LEVADITI et VAISMAN. — Mécanisme de l'action curative et préventive du Chlorhydrate de 4' Sulfamido 2,4 Diamino-azobenzène et d'autres dérivés similaires dans l'infection streptococcique expérimentale. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, n° 39, 1935.

LEVADITI et VAISMAN. — Action curative et préventive du Chlorhydrate de 4' Sulfamido 2,4 diamino-azobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. *Presse Médicale*, 25 déc. 1935.

MICHEL (H. B.) CONTE (M) et DUREL (P.). — L'emploi des dérivés Sulfamidés non Azoïques dans le traitement de l'Erysipèle. *La Presse Médicale*, le 10 octobre 1936.

NEUBER. — Le traitement de l'Erysipèle par le sérum de convalescent. *WIENER KLIN. WSCHR.*, n° 2, le 12 jan. 1934.

NOBÉCOURT. — *Clinique Méd. des Enfants. Maladies infectieuses*, n° 3, 1933.

POULAIN. — Contribution à l'étude expérimentale de la Sulfamido-Chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés. *Thèse de Paris* 1936.

SCHERBER. — Traitement de l'Erysipèle. *Wiener Med. WSCHR* 1935, n° 11, 13 et 14.

SÉZARY et FRIEDMAN. — Intolérance médicamenteuse au Rubiazol. *Presse Méd.*, le 24 avril 1936.

SÉZARY et HOROWITZ. — Intolérance professionnelle (eczéma) au Rubiazol. *Presse Méd.* le 13 mai 1936.

SLATINEAU, BALTEANU, FRANCHE et POP. — *Académie de Médecine de Roumanie*, le 5 mai 1936.

WORMS (R.) et S. DAUM. — Les nouveaux traitements de l'Erysipèle. *Bull. général de Thérapeutique*, n° 7, août 1935.



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



